BEITRAG ZUR WIRKUNGSWEISE VON ANABOLICA BEIM GEFLÜGEL

Eva Hofferber

1963

Aus dem Institut für

Tierzucht und Tierernährung

der

Freien Universität Berlin

Direktor: Professor Dr. Kurt Bronsch

BEITRAG ZUR WIRKUNGSWEISE VON ANABOLICA BEIM GEFLÜGEL

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Grades eines

Doktors der Veterinärmedizin

an der

Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Eva Hofferber

Tierärztin

aus Heiligenstadt

Berlin 1963

Journal Nr. 429

Gedruckt mit Genehmigung

der Veterinärmedizinischen Fakultät

der Freien Universität Berlin

Dekan: Professor Dr. Hanns Joachim H e i d r i c h

Referent: Professor Dr. Kurt B r o n s c h

Korreferent: Professor Dr. Dr. Dr. Günther S c h ü t z l e r

Tag der Promotion: 24. Juli 1963

IM GEDENKEN AN MEINEN
VEREHRTEN VATER

MEINER LIEBEN MUTTER

GEWIDMET

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

I. EINLEITUNG 1

II. LITERATUR 2

Eigene Untersuchungen

III. VERSUCHSTIERE UND METHODEN: 7

A. Gewichtsentwicklung von Küken nach Injektion verschiedener Anabolica 7

B. Glycogen- und Stickstoffbestimmungen in Leber und Muskulatur der mit Primobolan-önanthat behandelten Hühner im Hungerzustand 10

C. Beeinflussung des Einbaus von Aminosäuren in das Leber- und Muskelglycogen bei Hühnern durch anabole Steroide 14

a) Zeitstudien zum Einbau von d,l - Alanin in das Leber- und Muskelglycogen unbehandelter Tiere 14

b) Untersuchung der Einbaurate von d,l - Alanin in das Leber- und Muskelglycogen der mit anabolen Steroiden behandelten Tiere 15

IV. ERGEBNISSE: 16

A. Wachstumsverlauf und Kammbildung bei Küken nach Injektion von anabolen Steroiden 16

B. Glycogen- und Stickstoffgehalt in Leber und Muskulatur der mit Primobolan-önanthat behandelten Hühner im Hungerzustand 18

C. Beeinflussung des Einbaus von Aminosäuren in das Leber- und Muskelglycogen bei Hühnern durch anabole Steroide 20

a) Der zeitliche Einbau von d,l - Alanin in das Leber- und Muskelglycogen unbehandelter Tiere 20

b) Die Einbaurate von d,l - Alanin in das Leber- und Muskelglycogen der mit anabolen Steroiden behandelten Tiere 21

V. DISKUSSION DER ERGEBNISSE 35

VI. ZUSAMMENFASSUNG 41

VII. LITERATURVERZEICHNIS 43

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548012_0025

EINLEITUNG

Im Zuge der Intensivierungsbestrebungen in der tierischen Produktion ist es erforderlich, jede Möglichkeit zur Verbesserung der Erzeugerkapazität zu nutzen. In diesem Zusammenhang spielt die Ernährung eine große Rolle. Von den einzelnen Nährstoffaktoren abgesehen gewinnen in letzter Zeit die sogenannten Stoffe mit Sonderwirkungen an Bedeutung. Eine Gruppe hiervon stellen die Anabolica dar, die bei geeigneter Dosierung zu einer erhöhten Stickstoff-Retention im Säugetierkörper führen. Gegenwärtig gibt es noch keine Verbindungen, die bei optimaler Ernährung einen wirtschaftlich interessanten zusätzlichen Wachstumseffekt beim Geflügel hervorrufen. Dennoch interessiert bei diesen Tieren die prinzipielle Wirkungsweise einiger vom Säugetier her bekannter Anabolica.

Herr Professor Dr. Kurt B r o n s c h hat mir die Aufgabe gestellt, im Rahmen der laufenden Untersuchungen zur Wirkung anaboler Steroide auf den Intermediärstoffwechsel, speziell den Einfluß dieser Substanzen auf den Kohlenhydratstoffwechsel zu untersuchen.

II. LITERATUR

Bis heute bekannte anabole Substanzen gehören überwiegend der Gruppe der Steroide an. Es hat nicht an Versuchen gefehlt, die Wirkungen der Steroide ganz allgemein auf den Stoffwechsel der Tiere in eine Theorie zu fassen. Die ersten Deutungen erfolgten von VERZÁR, der die Wirkung aller Nebennierenrinden (NNR-)-Steroide durch die Beeinflussung von Phosphorylierungsvorgängen zu erklären versuchte. Andere Autoren stellten verschiedene Stufen des Kohlenhydrat (KH-)-Stoffwechsels als mögliche Angriffspunkte der Wirkung von Steroiden zur Diskussion, so etwa die Hemmung der Hexokinase (2), die allerdings nicht mit Sicherheit nachgewiesen werden konnte (30, 31), oder auch die Aktivierung der Phosphorglucomutase. LONG (21) diskutierte die Beeinflussung des KH-Stoffwechsels über die Gluconeogenese aus Eiweiß als primären Vorgang bei der Wirkung der NNR-Steroide auf den Stoffwechsel. Er konnte jedoch damit allein keine ausreichende Erklärung des experimentellen Tatsachenmaterials geben. WILHELMI (3) und LUKENS (22) stellten schließlich die Blockierung der Kohlenhydratverwertung auf dem Wege über die Umwandlung in Fett z. B. durch Glucocorticosteroide in den Vordergrund ihrer Betrachtungen.

Eine große Anzahl von Experimenten hat ergeben, daß die Mineralocorticoide, die Androgene (1, 10, 12, 14, 26), sowie die Gestagene und Oestrogene als proteinanabol wirkend anzusehen sind. Die letzteren können vor allem bei Überschrei-

tung der physiologischen Dosierung im wachsenden Organismus auch katabol wirken und leiten damit zu den ausgesprochen katabol wirkenden Glucocorticoiden über (5, 6).

Unter anabolen Steroiden verstehen wir ganz allgemein Substanzen, die im Organismus eine Stickstoff-Retention verursachen. Ihre Wirkung ist aber vielfältiger. Neben dem proteinanabolen Effekt, der eine Zunahme des Eiweißgehaltes bedeutet, wirken die Steroide u. a. auch fördernd auf die Synthese von Mucopolysacchariden. Als Beispiel sei das Kammwachstum beim Geflügel erwähnt (LABHART und SCHÜPBACH, 19; MAASSEN, 23). Über die Angriffspunkte der Anabolica im Stoffwechsel bestehen keine einheitlichen Auffassungen.

Primär interessiert die Art und Weise des Zustandekommens der Stickstoff-Retention. Verschiedene Veränderungen der Stoffwechsellage können dazu führen. Normalerweise würde man zu der Annahme neigen, daß eine Stickstoff-Retention mit der Eiweißzunahme proportional verläuft. Es ist aber zu bemerken, daß das bisher nicht bewiesen worden ist. Darüber hinaus ist die Frage, ob der Eiweißansatz auf Kosten der Fette oder Kohlenhydrate erfolgt, nicht geklärt. Es wird von KOCHAKIAN u. a. angenommen, daß der vermehrte Eiweißansatz wenigstens zum Teil auf Kosten des Körperfettes erfolgt (11, 13, 15, 16, 17, 18). KORNER und YOUNG (18) glauben, daß eine vermehrte Eiweißsynthese durch die erhöhte Fettverbrennung energetisch gedeckt wird. Es wäre aber durchaus denkbar, daß der Eiweißansatz durch Ersparnis von

Aminosäuren auf Kosten der Glycogensynthese erfolgt. Es müßte dann eine reduzierte Gluconeogenese anabol-behandelter Tiere nachzuweisen sein.

Die Gluconeogenese d. h. die Neubildung von Zucker aus Eiweiß resp. aus Aminosäuren kann auf zwei verschiedenen Wegen erfolgen (siehe dazu auch Abbildung 1):

1. aus Ketosäuren direkt in Umkehrung der glycolytischen Reaktion oder
2. aus Ketosäuren über den Umweg des Zitronensäurezyklus wiederum in Umkehrung der glycolytischen Reaktionen (25).

Gemeinsam ist beiden Wegen, daß durch oxydative Desaminierung oder Transaminierung aus glucoplastischen Aminosäuren die entsprechenden Ketosäuren entstehen.

In vitro-Versuche mit Leber- und Muskelschnitten, die mit 2 C^{14} radioaktiv markierter Brenztraubensäure inkubiert wurden, zeigten, daß in der Leber vorwiegend der erstgenannte, in den Muskeln dagegen der zweite Weg bevorzugt wird (4).

LEUTHARDT (20) bezeichnet die Gluconeogenese als einen Prozeß, der den Organismus von der Kohlenhydratzufuhr für eine gewisse Zeit unabhängig macht. Hunger könnte z. B. ohne die Möglichkeit, Glycogen aus Eiweiß zu bilden, über eine längere Zeit nicht vertragen werden. Eine Blockierung der Gluconeogenese ruft deshalb bei Nahrungsentzug einen Abfall des

Blutzuckerspiegels hervor, was als Zeichen für die Erschöpfung der Glycogenvorräte bei ausgebliebener Neubildung anzusehen ist.

Aus dem eben Gesagten ergibt sich abschließend, daß über die W i r k u n g s w e i s e anaboler Steroide b i s h e u t e n i c h t s S i c h e r e s b e k a n n t i s t . Es sind verschiedene Wege diskutiert worden, die aber nichts Endgültiges über die Angriffsorte dieser Substanzen aussagen.

Versuche, die bisher zur Prüfung eines Wachstumseffektes mit anabolen Steroiden beim Geflügel von JAFFE (7) und auch von SCHNEEBERGER und SCHÜRCH (27) durchgeführt worden sind, ergaben bei optimaler Ernährung keine verbesserte Mastleistung.

Demnach kennen wir bisher beim Geflügel keine wirtschaftlich bedeutsamen d. h. stark anabol wirksamen Steroide mit einem günstigen Anabol-Androgen-Verhältnis. Es interessiert uns aus grundsätzlichen Erwägungen heraus die Wirkung vom Säugetier her bekannter Anabolica auf den intermediären Stoffwechsel beim Geflügel. Zu diesem Zweck sollen zwei anabole Steroide und zwar 1-Methyl-Δ^{1}-androsten-17β-ol-3-on-17-önanthat (Primobolan-Depot) und Testosteron-önanthat verwendet werden. Die Auswahl dieser Substanzen liegt in den Ergebnissen von JÖCHLE und LANGECKER (8) begründet. Die Autoren konnten mit Primobolan-önanthat bei

Ratten eine signifikante Wachstumsverbesserung gegenüber den Kontrollen erzielen, ein Effekt, der deutlich dem von Testosteron-önanthat überlegen war.

Beide Anabolica werden für die beabsichtigten Versuche in unterschiedlicher Dosierung an wachsendes Mastgeflügel ein- oder mehrmalig zu injizieren sein. Für die nachfolgenden Messungen war es wichtig, den Wachstumsverlauf zu verfolgen.

Im Besonderen soll die Wirkung dieser anabolen Steroide auf den Kohlenhydratstoffwechsel im Hinblick auf die Gluconeogenese beim Huhn untersucht werden. Deshalb ist beabsichtigt, bei diesen Tieren zunächst den Glycogen- und Stickstoffgehalt der Leber und der Muskulatur im Hungerzustand zu bestimmen. Nach unserer Arbeitshypothese müßte in dieser Versuchsreihe ein erniedrigter Glycogengehalt mit einem gleichzeitig erhöhten Eiweißgehalt in den Geweben der mit Anabolica behandelten Tiere einhergehen. Wird dabei keine eindeutige Korrelation zwischen Glycogen- und Eiweißgehalt ermittelt, muß eine andere Versuchsanordnung gewählt werden. Für diesen Fall ist vorgesehen, die Einbaurate einer glucoplastischen Aminosäure und zwar des d,l-Alanin in das Leber- und Muskelglycogen des mit anabolen Steroiden behandelten Junggeflügels zu bestimmen. Die Ergebnisse dieses Versuchs müßten eine eindeutige Antwort auf die gestellte Frage nach dem Einfluß anaboler Steroide auf die Gluconeogenese geben.

Eigene Untersuchungen

III. VERSUCHSTIERE UND METHODEN

A. Gewichtsentwicklung von Küken nach Injektion verschiedener Anabolica

Als Versuchstiere dienten weibliche NICHOLS-LOHMANN-Küken. Die Tiere wurden bei den erforderlichen Temperaturen und der relativen Luftfeuchtigkeit von 60 % als Eintagsküken aufgezogen und weiterhin in Batterien auf Drahtgittern gehalten. Ihr Futter, welches sie ad libitum bis zu einem Alter von 6 Wochen erhielten, setzte sich folgendermaßen zusammen:

40,0 %	Mais
20,0 %	Weizen
10,0 %	Fischmehl
24,0 %	Sojaschrot
1,0 %	Luzerne-Grünmehl
0,5 %	Spurenelement-Mischung S 59
0,8 %	Destillers solubles
1,0 %	Calciumcarbonat
1,0 %	Vitamin-Vormischung (siehe unten)
0,5 %	Zoamix 2 % (Coccidiostaticum-Vormischung)
1,2 %	Tapiokamehl
100,0 %	

Diese Ration enthielt:

2074 kcal/kg	produktive Energie
2888 kcal/kg	umsetzbare Energie
23,01 %	Rohprotein
4,17 %	Rohfett
3,03 %	Rohfaser
1,101 %	Calcium
0,785 %	Phosphor

Zu je 1 kg fertiger Mischung sind folgende Vitamine zugesetzt worden:

10 000 I.E.	Vitamin A
2 000 I.E.	Vitamin D
15 mg	Vitamin E
4 mg	Vitamin B_2
8 mg	d-Calcium-Pantothenat
20 mg	Niacin
200 mg	Cholinchlorid
2 mg	Vitamin K_3
10 mcg	Vitamin B_{12}
120 mg	Zoalene
25 mg	Aureomycin

Nach dem Alter von 6 Wochen erhielten die Tiere bis zum Versuchsende eine andere Ration folgender Zusammensetzung:

38,0	%	Mais
17,0	%	Weizen
7,35	%	Hafer
20,0	%	Sojaschrot
9,0	%	Fischmehl
2,0	%	Luzerne-Grünmehl
0,5	%	Spurenelement-Mischung S 59
0,8	%	Destillers solubles
1,1	%	Calciumcarbonat
0,15	%	Dicalciumphosphat
0,5	%	Zoamix 2%
1,0	%	Hefe
1,0	%	Vitamin-Vormischung (Zusammensetzung wie oben)
0,6	%	Tapioka
1,0	%	Weizennachmehl
100,0	%	

Diese Ration enthielt:

2008 kcal/kg	produktive Energie
2855 kcal/kg	umsetzbare Energie
21,96 %	Rohprotein
4,19 %	Rohfett
3,87 %	Rohfaser
1,106 %	Calcium
0,788 %	Phosphor

Als anabole Steroide werden für die vorliegenden Versuche das 1-Methyl-Δ^1-androsten-17β-ol-3-on-17-önanthat (Primobolan-Depot) bzw. das Testosteron-önanthat der Fa.SCHERING A.G.

verwendet.

In der ersten Versuchsreihe (A), die als T a s t v e r s u c h galt, sind 44 Tiere im Alter von einer Woche mit einem durchschnittlichen Gewicht von 113 g in drei gewichtsgleiche Gruppen aufgeteilt worden und zwar in

Gruppe A_1 mit 22 Tieren (Kontrollen)

Gruppe A_2 mit 18 Tieren

Gruppe A_3 mit 4 Tieren

Im Anschluß daran erhielten die Küken der Kontrollgruppe A_1 einmalig je 0,5 ml Sesamöl intramuskulär verabreicht. Der Gruppe A_2 wurde einmalig je 50 mg Primobolan-önanthat gelöst in 0,5 ml Sesamöl auf die gleiche Weise appliziert. Die Küken der Gruppe A_3 bekamen dagegen nur je 5 mg Primobolan-önanthat i. m. injiziert.

Alle Tiere sind zunächst im Abstand von 5 Tagen und dann wöchentlich gewogen worden.

In einer zweiten Versuchsreihe (B) wurde der Effekt von Testosteron-önanthat und in Wiederholung derjenige von Primobolan-önanthat auf das Wachstum von Küken studiert. Zu diesem Zweck sind von 80 Tieren mit einem durchschnittlichen Gewicht von 219 g fünf gewichtsgleiche Gruppen gebildet worden und zwar:

Gruppe B_1 mit 20 Tieren (Kontrollen)

Gruppe B_2 mit 20 Tieren

Gruppe B_3 mit 20 Tieren

Gruppe B_4 mit 10 Tieren

Gruppe B_5 mit 10 Tieren

Anschließend wurde den Kontrolltieren der Gruppe B_1 einmalig je 0,5 ml Sesamöl gegeben. Die Gruppe B_2 erhielt einmalig 50 mg Primobolan-önanthat je Tier; den Küken der Gruppe B_3 wurde dagegen einmalig je 50 mg Testosteron-önanthat verabreicht. Der Gruppe B_4 sind in wöchentlichem Abstand für insgesamt 8 Wochen 0,5 mg Primobolan-önanthat je Küken gegeben worden. Die Tiere der Gruppe B_5 erhielten statt dessen zu gleicher Zeit und in gleicher Menge Testosteron-önanthat. Die Anabolica waren jeweils in 0,5 ml Sesamöl gelöst und sind intramuskulär injiziert worden.

Bei den Tieren wurde eine wöchentliche Gewichtskontrolle durchgeführt.

B. Glycogen- und Stickstoffbestimmungen in Leber und Muskulatur der mit Primobolan-önanthat behandelten Hühner im Hungerzustand

Im einzelnen wurden für diese Meßreihen die Gewebe der Hühner der Gruppen A_1 und A_2 verwendet.

Im Alter von 5 - 8 Wochen sind jeweils 9 Tiere der genannten Gruppen nach 24-stündigem Futterentzug getötet worden. Ebenfalls je 9 Tiere von beiden Gruppen wurden nach 48-stündigem Fasten nach Betäubung dekapitiert. Darauf wurde sofort die Bauchhöhle eröffnet und mit einer zuvor in flüssigem Stick-

stoff gekühlten Eisenzange 0,5 - 1 g Leber aus dem konvexen Rand des rechten Lappens entnommen. Auf die gleiche Weise erfolgte die Entnahme einer 0,5 - 1 g schweren Probe aus dem Musculus sartorius. Diese gefrorenen Gewebsteile wurden anschließend 1 Minute lang in flüssigen Stickstoff getaucht und unmittelbar danach in ein vorgewogenes Reagenzglas mit 3 ml 30%iger, heißer KOH gegeben. Durch das Rückwiegen ließ sich das genaue Gewicht der jeweiligen Proben ermitteln.

Je ein weiteres Gramm aus Leber und Muskulatur ist zur Stickstoffbestimmung nach KJELDAHL in ein Kölbchen eingewogen worden.

Die G l y c o g e n b e s t i m m u n g wurde nach der Anthron-Methode von SEIFTER und Mitarbeitern (29) unter Berücksichtigung der Arbeiten von GOOD, KRAMER und SOMOGYI (3) und van der VIES (32) durchgeführt:
Die Gewebsproben wurden in 3 ml 30%iger KOH 30 Minuten lang bei 100° C im Wasserbad hydrolisiert. Danach ist das Hydrolysat quantitativ in ein 10 ml Meßkölbchen überführt und ad 10 ml mit Aqua dest. aufgefüllt worden. 2 ml davon wurden in ein Zentrifugenglas pipettiert und zur Ausfällung des Glycogens aus der Lösung mit 1,25 ml Äthanol pro ml versetzt. Anschließend sind die Ansätze kurz zum Kochen gebracht, abgekühlt und 10 Minuten lang bei 2500 Umdrehungen/min. zentrifugiert worden. Die überstehende Flüssigkeit wurde verworfen. Der Rückstand enthielt das Glycogen. Dieses wurde in 5 ml Wasser gelöst, mit 10 ml Anthron-Reagenz (0,2 g Anthron und

5 ml H_2O ad 100 ml konzentrierter Schwefelsäure) versetzt und 10 Minuten lang im kochenden Wasserbad erhitzt.- Mit Schwefelsäure werden dabei die glycosidischen Bindungen des Glycogens hydrolysiert. Die dabei entstehende Glucose reagiert sofort mit Anthron unter Bildung eines grünen Farbstoffes, dessen Intensität in einem bestimmten Konzentrationsbereich mit der dabei freiwerdenden Glucosemenge proportional verläuft.

Als Vergleich diente 100 mcg Glucose in 5 ml Wasser, der ebenfalls 10 ml Anthronreagenz beigegeben wurde (der Glucosestandard war alle 2 Tage frisch anzusetzen).

Da die Reaktion von Glucose und Anthron eine Zeitfunktion ist, wurden die jeweiligen Ansätze nach dem 10-minütigen Kochen für 5 Minuten in Eiswasser getaucht. Unmittelbar nach dem Ablauf dieser Zeit sind die Farbintensitäten mit einem Elko-Photometer der Fa. ZEISS mit Filter J 62 bei einer Wellenlänge von 620 mμ in einer 1-cm-Küvette gegen einen Blindwert aus 5 ml Wasser und 10 ml Anthronreagenz gemessen worden.

Nachdem die Proportionalität zwischen Glucose-Konzentration und Farbintensität nur im Bereich von 100 mcg Glucose gewährt ist, galt die bisher durchgeführte Bestimmung lediglich als Vorversuch. Es ist in der Regel notwendig, in einem zweiten Arbeitsgang die Verdünnung so zu wählen, daß die Extinktion nicht mehr als 50 % vom Standard abweicht.

Nur bei sorgfältigster Einhaltung dieser Bedingungen er-

hielt man gut reproduzierbare Werte. Eingewogenes reines Glycogen der Fa. MERCK wurde mit ± 1 % Genauigkeit wiedergefunden.

Die Ergebnisse wurden folgendermaßen berechnet:

mcg-Glycogen pro Ansatz =

$$\frac{100 \times \text{gemessene Extinktion}}{1{,}11 \times \text{Extinktion des Glucosestandards}}$$

Der allgemein gültige Faktor 1,11 ergibt sich aus der Berücksichtigung der Gewichtsdifferenz zwischen Glucose, hydrolysiertem Glycogen und Glycogen.

mcg-Glycogen pro Einwaage = (10 - ml Ansatz) x ml Ansatz

$$\frac{\text{mcg-Glycogen}}{\text{Einwaage in g}} = \text{mcg-Glycogen pro g Gewebe}$$

mcg-Glycogen pro g Gewebe x Organ-Gesamtgewicht in g =

mcg-Glycogen im Gesamtorgan

mcg-Glycogen pro 100 g Körpergewicht =

$$\frac{100 \times \text{mcg-Glycogen im Gesamtorgan}}{\text{Körpergewicht in g}}$$

C. Beeinflussung des Einbaus von Aminosäuren in das Leber- und Muskelglycogen bei Hühnern durch anabole Steroide

Für diesen Versuch ist die glucoplastische Aminosäure d,l-Alanin der Fa. MERCK verwendet worden.

a) Zeitstudien zum Einbau von d,l-Alanin in das Leber- und Muskelglycogen unbehandelter Tiere

Zu diesem Versuch sind 36 Hühner herangezogen worden, die bei gleichen Ernährungs- und Haltungsbedingungen wie bereits erwähnt aufgezogen wurden und keine anabolen Steroide erhalten hatten.

Um den zeitlichen Ablauf des Einbaus der glucoplastischen Aminosäure d,l-Alanin in Glycogen kennenzulernen, sind den 8 - 10 Wochen alten Tieren mit einem durchschnittlichen Gewicht von 1600 - 1700 g nach 24-stündigem Hunger 0,5 mg Alanin pro g Körpergewicht in 10%iger wässriger Lösung intraperitoneal injiziert worden.

Die Untersuchung des Glycogengehaltes in der Leber und der Muskulatur erfolgte einmal unmittelbar nach der Injektion und weiterhin nach 6, 9 und 12 Stunden.

b) Untersuchung der Einbaurate von d,l-Alanin in das Leber- und Muskelglycogen der mit anabolen Steroiden behandelten Tiere

Für diesen Versuch wurden Tiere der Gruppen B_1 bis B_5 und außerdem Kontrollen, die unter gleichen Bedingungen gehalten wurden, verwendet.

Nachdem in den vorausgehenden Untersuchungen der Zeitpunkt des maximalen Glycogengehaltes der Leber und Muskulatur nach Alaningabe ermittelt worden ist, sollte in diesen Versuchen die Veränderung des Glycogengehaltes beim Junggeflügel, welches mit anabolen Steroiden behandelt worden war, bestimmt werden.

Da es nicht möglich ist, am Gesamttiermaterial den Glycogengehalt der Leber und Muskulatur an einem Tag zu bestimmen, wurden jeweils 4 - 5 Tiere aus jeder Gruppe entnommen. Die Auswahl erfolgte dabei nach dem Gewicht des Einzeltieres in Bezug zum jeweiligen Gruppengewicht.- Dem Junggeflügel wurde 24 Stunden lang das Futter entzogen und danach 0,5 mg d,l-Alanin pro g Körpergewicht in 10%iger Lösung durch intraperitoneale Injektion verabreicht. 9 Stunden später wurden die Tiere getötet und die Glycogenbestimmungen wie oben angegeben durchgeführt.

Die Ergebnisse, die eine Signifikanz-Berechnung zuließen, wurden nach WILCOXON (24) statistisch ausgewertet.

IV. ERGEBNISSE

A. Wachstumsverlauf und Kammbildung bei Küken nach Injektion von anabolen Steroiden

Zunächst ist zur Klärung der Dosierungsfrage von Anabolica beim Junggeflügel ein T a s t v e r s u c h mit Primobolan-önanthat durchgeführt worden. Wir erwarteten nach einmaliger intramuskulärer Injektion von 5 bzw. 50 mg dieser Substanz eine verbesserte oder zumindest gleichbleibende Wachstumsgeschwindigkeit gegenüber den Kontrollen, erhielten statt dessen jedoch unabhängig von der Dosierung eine Wachstumsverzögerung. Diese Regression trat nach einem anfänglich geringen, nicht signifikanten Gewichtsanstieg etwa 10 Tage nach der Applikation auf.

Im Laufe der fünfwöchigen Beobachtungszeit nahm bei den anfangs 113 g schweren Tieren, die eine einmalige Injektion von 50 mg Primobolan-önanthat mit Depotwirkung erhalten hatten (Gruppe A_2), die Wachstumsverzögerung gegenüber den Kontrolltieren ständig zu (Abb. 2). Bei gleichschweren Tieren, denen einmalig nur 5 mg Primobolan-önanthat appliziert worden war (Gruppe A_3), ist zu gleicher Zeit eine geringgradige, statistisch nicht gesicherte Wachstumsregression beobachtet worden (Abb. 2).

Bei allen Versuchstieren trat gegenüber den Kontrollen nach 5 Tagen eine beginnende Kammbildung auf, die nach weiteren

5 Tagen bei den Tieren der Gruppe A_2 in 80 % der Fälle zur Ausbildung von Rosenkämmen führte. Die übrigen 20 % der Hühner hatten einfache Kämme, die ebenso wie die Rosenkämme kräftig ausgebildet und intensiv rot waren.

Die sich im Vorversuch abzeichnenden Ergebnisse sind anschließend im H a u p t v e r s u c h überprüft und mit der Wachstumsbeeinflussung von Testosteron-önanthat verglichen worden.

Die Versuchsgruppe B_2, die im Alter von 14 Tagen mit einem Durchschnittsgewicht von 219 g einmalig 50 mg Primobolan-önanthat erhalten hatte, zeigte gegenüber den Kontrollen eine allerdings statistisch nicht gesicherte Wachstumsverzögerung. Im Gegensatz zur Gabe der gleichen Menge an jüngere Tiere (Gruppe A_2) war der Wachstumsverzug bis zum Ende der Beobachtungszeit (8 Wochen) deutlich geringer. 5 Wochen nach der Injektion waren die Tiere dieser Gruppe nur um durchschnittlich 59 g leichter als die Kontrolltiere. Bei der Gruppe A_2 betrug dagegen die durchschnittliche Gewichtsdifferenz zur Kontrollgruppe zum gleichen Zeitpunkt 182 g (Abb. 3).

Die Wachstumsverzögerung nach einmaliger Injektion von 50 mg Testosteron-önanthat (Gruppe B_3) war erheblich größer als bei der Gruppe B_2. Das Maximum der statistisch gut gesicherten Regression ($P = 4{,}87$ %) lag bei 34 Tagen. Die Tiere waren zu diesem Zeitpunkt im Durchschnitt um 100 g leichter als die

Kontrolltiere. Danach verringerte sich diese Wachstumsregression fortlaufend (Abb. 3).

Während bei 219 g schweren Tieren mit einer wöchentlichen Injektion von 0,5 mg Primobolan-önanthat für eine Dauer von 8 Wochen (Gruppe B_4) keine anhaltende Veränderung des Wachstumsverlaufes in die eine oder andere Richtung zu erzielen war, zeigte sich bei der Verabreichung von gleichen Mengen Testosteron-önanthat (Gruppe B_5) ein anderes Bild. Nach etwa 26 Tagen war ein signifikant gesteigertes Wachstum gegenüber den Kontrollen festzustellen. Die Tendenz hielt weitere 4 Wochen durch die jeweilige Injektion von 0,5 mg Testosteron-önanthat an (Abb. 4).

Durch die Applikation der beiden Steroide kam es wie im Vorversuch zu einer verstärkten Kammbildung. Die Kämme waren bei den Gruppen B_2 und B_3 nach 10, bei den Gruppen B_4 und B_5 nach 20 Tagen voll entwickelt. Nur betrug der Anteil der Rosenkämme bei den mit Testosteron-önanthat behandelten Tieren 40 %, derjenige der einfachen Kämme 60 %.

B. Glycogen- und Stickstoffgehalt in Leber und Muskulatur der mit Primobolan-önanthat behandelten Hühner im Hungerzustand

Der größte Teil der Tiere aus dem Tastversuch (A) wurde zur Untersuchung des Einflusses anaboler Steroide auf den Koh-

lenhydratstoffwechsel verwendet. Bei ihnen ist sowohl in der Leber als auch im Musculus sartorius der Glycogen- und Stickstoffgehalt bestimmt worden.

Nach 24-stündigem Fasten ist das Leberglycogen der mit Primobolan-önanthat behandelten Hühner, die sich zu dieser Zeit in einer fortgeschritten depressiven Wachstumsphase befanden, von 5,03 mg bei den Kontrollen auf 1,76 mg pro 100 g Körpergewicht gesunken. Das entspricht einer Erniedrigung um 65 %. Dieser statistisch sehr gut gesicherte verminderte Glycogengehalt ($P = 0{,}01$ %) ist auch nach 48-stündigem Futterentzug mit $P = 1{,}80$ % festzustellen. Hier enthält die Leber Primobolan-behandelter Tiere nur 11,42 mg im Gegensatz zu 26,43 mg pro 100 g Körpergewicht bei den entsprechenden Kontrollen. Eine Veränderung des Eiweißgehaltes ist sowohl nach 24- als auch nach 48-stündigem Fasten nicht festzustellen (Tab. 1 und 2).

Das Muskelglycogen ist nach 24-stündigem Hunger bei Primobolan-behandelten Tieren gegenüber den Kontrollen um 30 % erhöht ($P = > 5$ %) und zwar von 0,55 mg auf 0,76 mg pro g. Nach 48-stündigem Fasten ergibt sich eine signifikante Vermehrung des Glycogengehaltes bei den Versuchstieren um 100 % ($P = 0{,}94$ %). Die Werte betragen bei den behandelten Tieren 1,45 mg gegenüber den Kontrollen mit 0,78 mg pro g Muskel (Tab. 3 und 4). Der Eiweißgehalt hat sich entsprechend den angegebenen Werten in Tabelle 3 und 4 nicht verändert.

C. Beeinflussung des Einbaus von Aminosäuren in das Leber- und Muskelglycogen bei Hühnern durch anabole Steroide

a) Der zeitliche Einbau von d,l-Alanin in das Leber- und Muskelglycogen unbehandelter Tiere

Zunächst sollte im Anschluß an die bisher erhaltenen Ergebnisse der zeitliche Ablauf des Einbaus von d,l-Alanin in das Leber- und Muskelglycogen normaler, nicht vorbehandelter Hühner bestimmt werden. Unmittelbar nach der Alanin-Verabreichung enthielt die Leber im Durchschnitt 2,24 mg Glycogen pro g. Nach 6 Stunden erhöhte sich der Wert auf 7,44 mg/g, nach 9 Stunden auf 8,95 mg/g. 12 Stunden nach Versuchsbeginn sank der Gehalt auf 7,69 mg/g ab. Somit war 9 Stunden nach Verabreichung von d,l-Alanin der Leberglycogengehalt am höchsten.- Umgerechnet auf 100 g Körpergewicht ergeben sich folgende durchschnittlichen Glycogenwerte:

Versuchsbeginn = 5,03 mg
nach 6 Stunden = 16,50 mg
nach 9 Stunden = 18,90 mg
nach 12 Stunden = 18,40 mg

Auch im Musculus sartorius war ein leichter Anstieg des Glycogengehaltes festzustellen. Der Ausgangswert zur Zeit des Versuchsbeginns betrug 0,54 mg, der Wert nach 6 Stunden 0,61 mg, nach 9 Stunden 0,75 mg und nach 12 Stunden 0,87 mg pro g Muskel (Abb. 5).

b) Die Einbaurate von d,l-Alanin in das Leber- und Muskelglycogen der mit anabolen Steroiden behandelten Tiere

In diesem Versuch interessierte die Frage, ob die anabolen Steroide auf die Glycogensynthese aus glucoplastischen Aminosäuren einen Einfluß ausüben. Nach 24-stündigem Fasten und 9 Stunden nach intraperitonealer Gabe von d,l-Alanin ergaben sich folgende Resultate:

1. 8 - 10 Wochen nach der einmaligen Injektion von 50 mg Primobolan-önanthat (Gruppe B_2) zeigten die Tiere einen Leberglycogengehalt von 14,63 mg pro 100 g Körpergewicht. Bei den Kontrolltieren enthielt die Leber dagegen im Durchschnitt 18,65 mg Glycogen pro 100 g Körpergewicht.- Im Muskel der Versuchstiere wurde zu dieser Zeit ein Wert von 0,74 mg gegenüber den Kontrollen mit 0,76 mg pro g ermittelt.- In der Leber war somit der Glycogengehalt um 20 %, im Muskel nur um 2 % erniedrigt. Die Veränderungen in der Leber sind mit P = 0,01 % gut gesichert, diejenigen im Muskel dagegen nicht (Tab. 5 und 6).

2. Tiere, denen einmalig 50 mg Testosteron-önanthat (Gruppe B_3) appliziert worden war, hatten einen Leberglycogengehalt von 14,82 mg gegenüber 18,65 mg pro 100 g Körpergewicht bei den Kontrollen. Dieser um 20 % verminderte Wert ist mit P = 0,01 % statistisch ebenfalls sehr gut gesichert.- Im Muskel betrug der Glycogengehalt sowohl bei Versuchs- als auch bei Kontrolltieren durchschnittlich 0,76 mg pro g (Tab. 5 und 6).

3. Küken, die 8 Wochen lang in 7-tägigem Abstand je 0,5 mg Primobolan-önanthat (Gruppe B_4) erhalten hatten, zeigten einen Leberglycogengehalt von 18,03 mg gegenüber dem Wert von 18,65 mg pro 100 g Körpergewicht bei den Kontrolltieren. Diese Differenz ist ebenso wie im Muskel statistisch nicht gesichert.- Im Muskel betrug der Glycogengehalt bei den Versuchstieren 0,78 mg, bei den Kontrollen 0,76 mg pro g (Tab. 5 und 6).

4. Bei Junggeflügel, das im selben Abstand die gleiche Menge Testosteron-önanthat verabreicht bekam, wurde ein Leberglycogengehalt von 17,21 mg pro 100 g Körpergewicht gegenüber 18,65 mg bei den Kontrollen ermittelt. Der Leberglycogengehalt war folglich um 8 % herabgesetzt. Der P-Wert ist kleiner als 4 % und damit statistisch gesichert.- Im Muskel betrug der Glycogengehalt sowohl bei den Versuchs- als auch bei den Kontrolltieren 0,76 mg pro g (Tab. 5 und 6).

Tabelle 1

Stickstoff- und Glycogengehalt der Leber der Kontrolltiere nach 24-stündigem Fasten (aus Gruppe A_1)

Tier-Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Durchschnitt
g Eiweiß je g Leber	0,28	0,20	0,22	0,21	0,22	0,21	0,22	0,21	-	0,22
mg Glycogen je g Leber	3,30	1,75	1,08	2,70	2,35	2,85	2,43	1,64	2,10	2,24
mg Glycogen je 100 g Körpergew.	8,70	3,80	2,10	4,10	5,30	7,30	6,10	2,30	5,60	5,03

Stickstoff- und Glycogengehalt der Leber der mit 50 mg Primobolan-önanthat behandelten Hühner nach 24-stündigem Fasten (aus Gruppe A_2)

Tier-Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Durchschnitt	P
g Eiweiß je g Leber	0,21	0,22	0,23	0,22	0,22	0,23	0,22	0,22	-	0,22	
mg Glycogen je g Leber	0,80	0,70	0,83	1,15	1,10	0,95	0,72	0,59	1,07	0,88	0,01
mg Glycogen je 100 g Körpergew.	1,52	1,20	1,80	2,60	2,10	2,02	1,52	1,10	2,00	1,76	0,01

P = Testwahrscheinlichkeit nach WILCOXON in %

Tabelle 2

Stickstoff- und Glycogengehalt der Leber der Kontrolltiere nach 48-stündigem Fasten (aus Gruppe A_1)

Tier-Nr.	10	11	12	13	14	15	16	17	18	Durchschnitt
g Eiweiß je g Leber	0,22	0,22	0,21	0,21	0,22	0,21	0,22	0,22	0,23	0,22
mg Glycogen je g Leber	--	14,57	30,20	6,09	19,30	7,26	12,00	16,50	17,60	15,42
mg Glycogen je 100 g Körpergew.	--	20,82	54,50	9,46	35,50	11.76	11,51	41,30	26,63	26,43

Stickstoff- und Glycogengehalt der Leber der mit 50 mg Primobolan-önanthat behandelten Hühner nach 48-stündigem Fasten (aus Gruppe A_2)

Tier-Nr.	10	11	12	13	14	15	16	17	18	Durchschnitt	P
g Eiweiß je g Leber	0,23	0,21	0,23	0,20	0,22	0,21	0,23	0,26	0,21	0,22	
mg Glycogen je g Leber	11,80	4,30	10,20	4,10	1,91	18,00	1,11	6,20	1,16	6,53	0,76
mg Glycogen je 100 g Körpergew.	18,27	6,97	16,10	8,45	2,84	32,95	18,60	12,12	3,25	11,42	1,80

P = Testwahrscheinlichkeit nach WILCOXON in %

Tabelle 3

Stickstoff- und Glycogengehalt des Musculus sartorius bei Kontrolltieren nach 24-stündigem Fasten (aus Gruppe A_1)

Tier-Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Durchschnitt
g Eiweiß je g Muskel	0,17	0,18	0,19	0,17	0,19	0,19	0,18	0,21	0,20	0,19
mg Glycogen je g Muskel	0,67	0,40	0,40	0,49	0,73	0,65	0,62	0,58	0,40	0,55

Stickstoff- und Glycogengehalt des Musculus sartorius der mit 50 mg Primobolan-önanthat behandelten Hühner nach 24-stündigem Fasten (aus Gruppe A_2)

Tier-Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Durchschnitt	P
g Eiweiß je g Muskel	0,20	0,16	0,19	0,19	0,21	0,18	0,20	0,20	0,19	0,19	
mg Glycogen je g Muskel	0,47	1,44	0,63	0,17	1,40	0,58	0,81	0,43	0,92	0,76	> 5

P = Testwahrscheinlichkeit nach WILCOXON in %

Tabelle 4

Stickstoff- und Glycogengehalt des Musculus sartorius bei Kontrolltieren nach 48-stündigem Fasten (aus Gruppe A_1)

Tier-Nr.	10	11	12	13	14	15	16	17	18	Durchschnitt
g Eiweiß je g Muskel	0,19	0,20	0,19	0,19	0,19	0,19	0,18	--	0,20	0,19
mg Glycogen je g Muskel	1,25	0,46	0,42	0,25	0,13	0,50	3,09	0,68	0,25	0,78

Stickstoff- und Glycogengehalt des Musculus sartorius der mit 50 mg Primobolan-önanthat behandelten Hühner nach 48-stündigem Fasten (aus Gruppe A_2)

Tier-Nr.	10	11	12	13	14	15	16	17	18	Durchschnitt	P
g Eiweiß je g Muskel	0,21	0,19	0,19	0,20	0,20	0,19	0,20	--	--	0,20	
mg Glycogen je g Muskel	1,32	0,48	1,47	2,87	1,40	2,02	1,57	0,69	1,19	1,45	0,94

P = Testwahrscheinlichkeit nach WILCOXON in %

Tabelle 5 Glycogengehalt der Leber in mg/100 g Körpergewicht von Junggeflügel, das mit Primobolan-önanthat (P) und Testosteron-önanthat (T) behandelt wurde, 9 Stunden nach der Injektion von 0,5 mg d,l-Alanin/g Körpergewicht (aus Gruppe B_1 - B_5)

Behandelt mit:	Kontrollen	50 mg P	50 mg T	0,5 mg P	0,5 mg T
	19,10	14,71	15,60	20,50	18,71
	18,31	13,30	16,31	20,10	19,50
	17,90	16,50	10,79	19,31	16,81
	16,60	15,11	15,30	19,45	14,29
	18,60	10,69	12,96	17,26	16,54
	18,89	14,28	15,10	16,55	15,86
	19,20	16,11	17,30	15,73	15,70
	20,11	14,80	16,71	16,22	18,10
	18,29	14,10	13,61	18,90	18,30
	19,68	15,90	14,81	16,30	18,29
	21,10	12,81	16,85		
	18,50	11,88	11,20		
	17,22	17,30	13,73		
	21,50	14,50	19,51		
	20,71	14,20	15,00		
	18,30	16,96	15,30		
	18,72	15,71	13,00		
	16,90	14,50	13,79		
	15,73	13,82	14,49		
	17,89	15,60	15,00		
	19,62				
	18,38				
	21,50				
	19,90				
	17,30				
	18,11				
	16,40				
	18,70				
	17,90				
	18,27				
Durchschnitt:	18,65	14,63	14,82	18,03	17,21
P		0,01	0,01	> 5	< 4

P = Testwahrscheinlichkeit nach WILCOXON in %

Tabelle 6 Glycogengehalt des Musculus sartorius in mg/g von Junggeflügel, das mit Primobolan-önanthat (P) und Testosteron-önanthat (T) behandelt wurde, 9 Stunden nach der Injektion von 0,5 mg d,l-Alanin/g Körpergewicht (aus Gruppe B_1 - B_5)

Behandelt mit:	Kontrollen	50 mg P	50 mg T	0,5 mg P	0,5 mg T
	0,81	0,74	0,62	0,57	0,75
	0,78	0,69	0,86	0,89	0,71
	0,66	0,65	0,81	0,75	0,82
	0,63	0,82	0,65	0,87	0,85
	0,70	0,76	0,73	0,81	0,77
	0,88	0,87	0,79	0,80	0,72
	0,82	0,79	0,94	0,88	0,84
	0,76	0,85	0,83	0,65	0,81
	0,81	0,63	0,59	0,92	0,61
	0,79	0,73	0,75	0,67	0,75
	0,71	0,78	0,62		
	0,64	0,67	0,89		
	0,75	0,77	0,72		
	0,89	0,82	0,76		
	0,84	0,60	0,63		
	0,70	0,78	0,82		
	0,93	0,60	0,86		
	0,83	0,69	0,81		
	0,79	0,73	0,74		
	0,82	0,90	0,84		
	0,61				
	0,49				
	0,89				
	0,86				
	0,74				
	0,78				
	0,67				
	0,82				
	0,75				
Durchschnitt:	0,76	0,74	0,76	0,78	0,76
P		> 5	> 5	> 5	> 5

P = Testwahrscheinlichkeit nach WILCOXON in %

Abb. 1 Schema zur GLUCONEOGENESE nach LEUTHARDT (20)

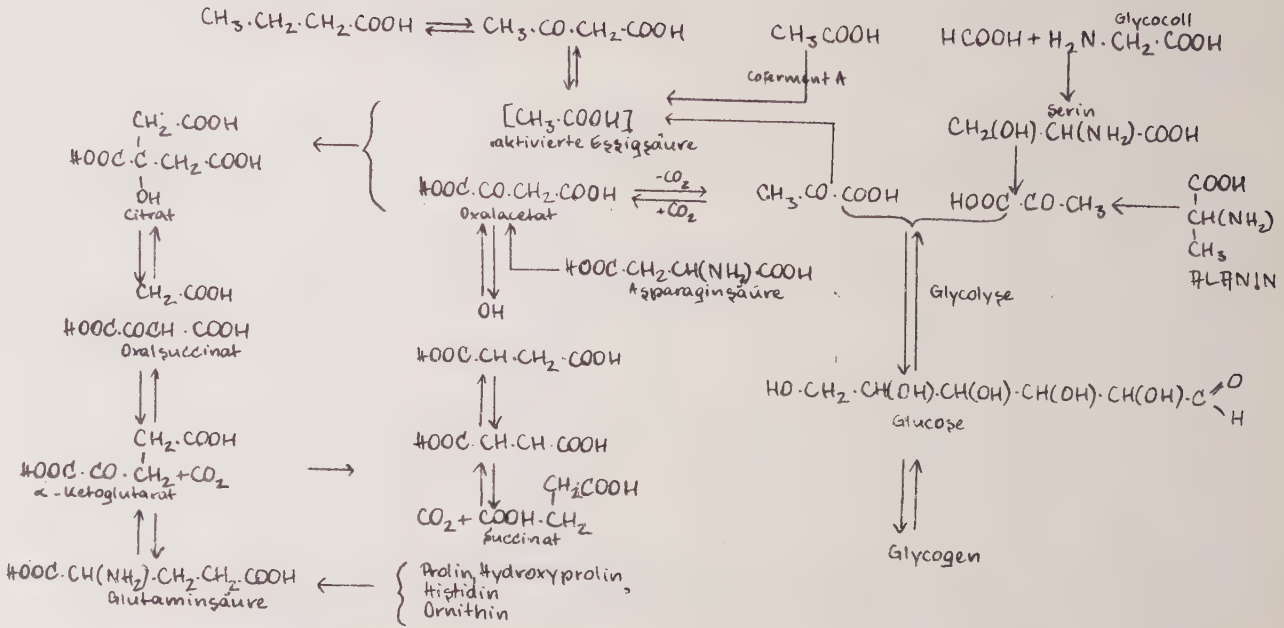


Abb. 2 Relativgewichte der VERSUCHSGRUPPEN A_2 und A_3 nach einmaliger i.m. Injektion von 5 bzw. 50 mg PRIMOBOLAN-ÖNANTHAT. Die Zunahmen der KONTROLLGRUPPE A_1 sind gleich 0 gesetzt.

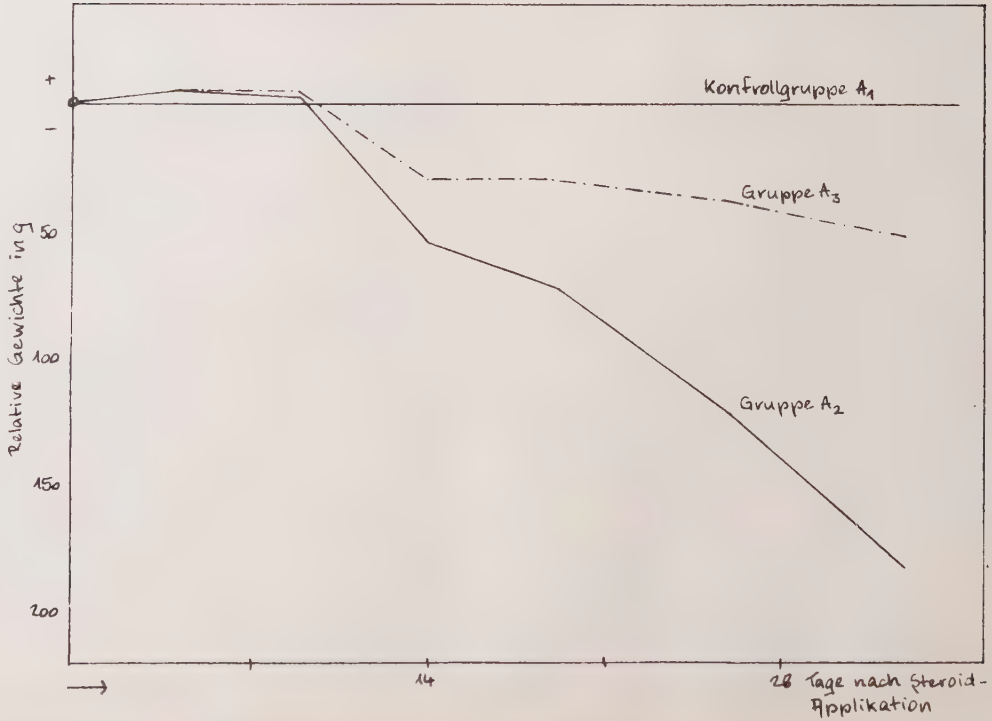


Abb.3 Relativgewichte der VERSUCHSGRUPPEN B_2 und B_3 nach einmaliger i.m. Injektion von 50mg PRIMOBOLAN - bzw. TESTOSTERON-ÖNANTHAT. Die Zunahmen der KONTROLLGRUPPE B_1 sind gleich 0 gesetzt. Das verzögerte Wachstum der Gruppe B_3 ist zwischen dem 12. und 34. Tag mit $p < 5\%$ statistisch gesichert.

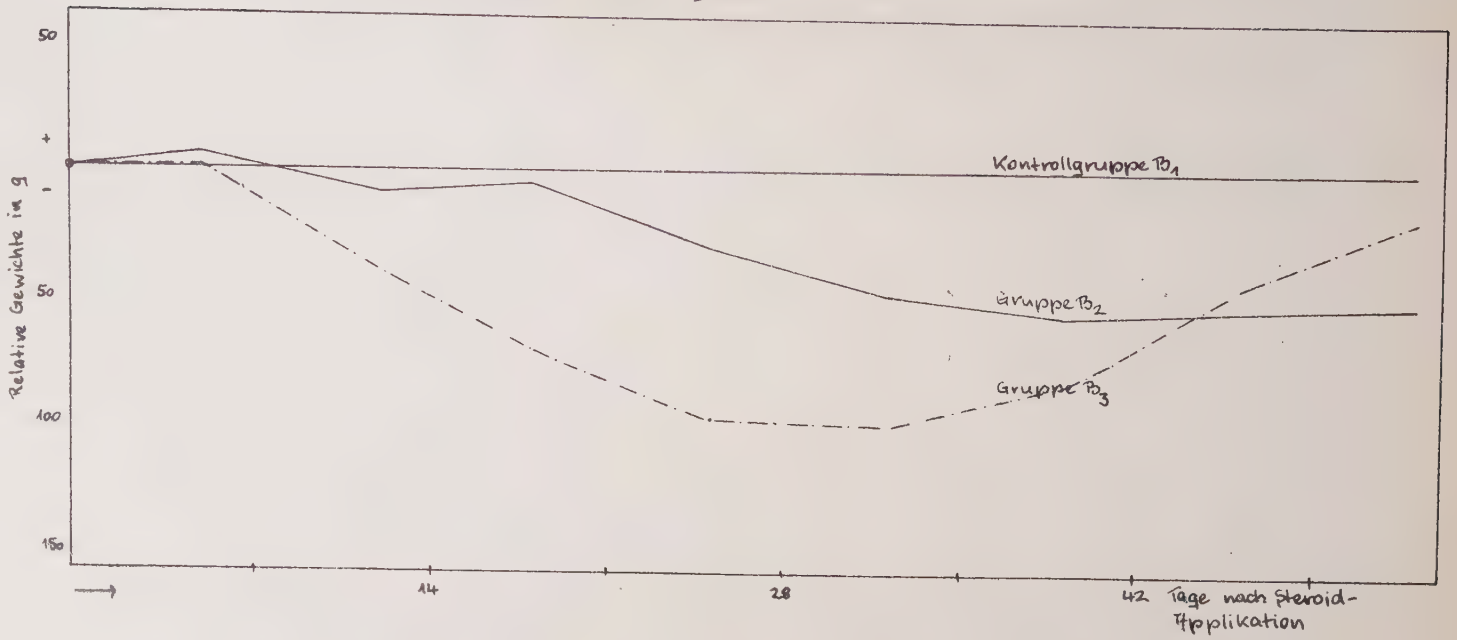


Abb. 4 Relativgewichte der VERSUCHSGRUPPEN B_4 und B_5 nach wöchentlicher i.m. Injektion von 0,5 mg PRIMOBOLAN- bzw. TESTOSTERON-ÖNANTHAT. Die Zunahmen der KONTROLLGRUPPE B_1 sind gleich 0 gesetzt. Das beschleunigte Wachstum der Gruppe B_5 ist zwischen dem 26. und 48. Tag mit $p < 5\%$ statistisch gesichert.

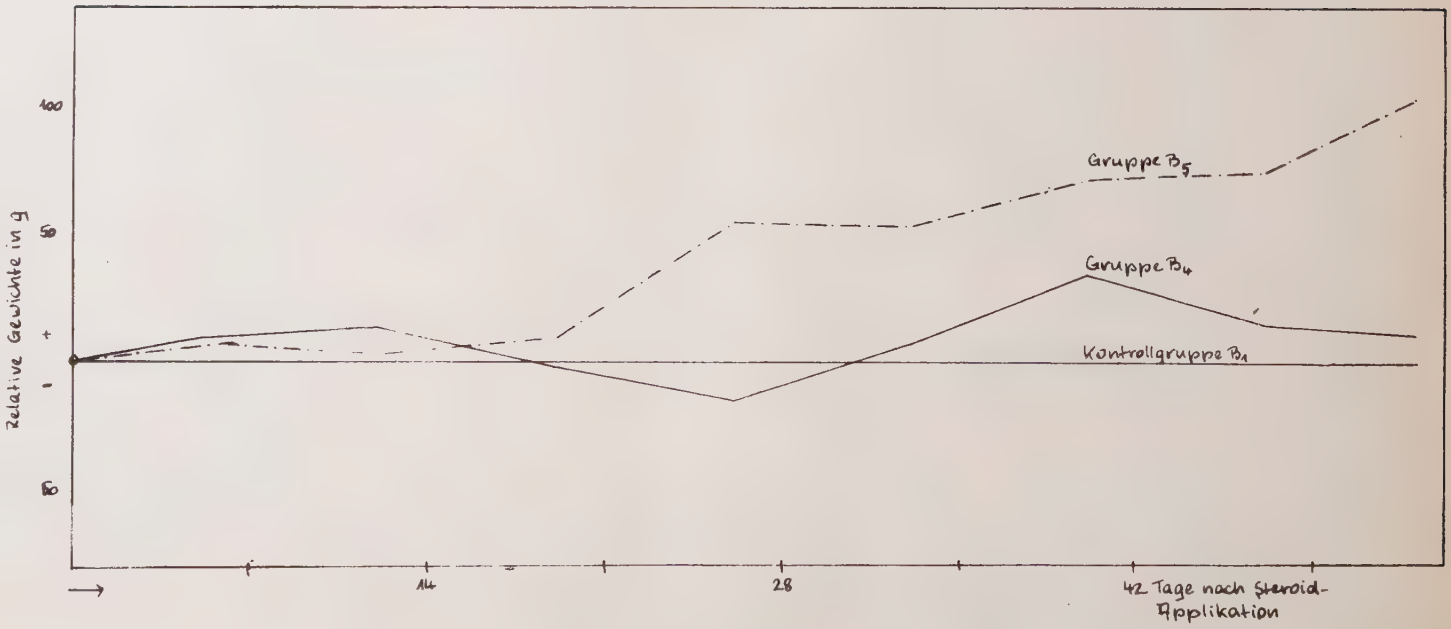
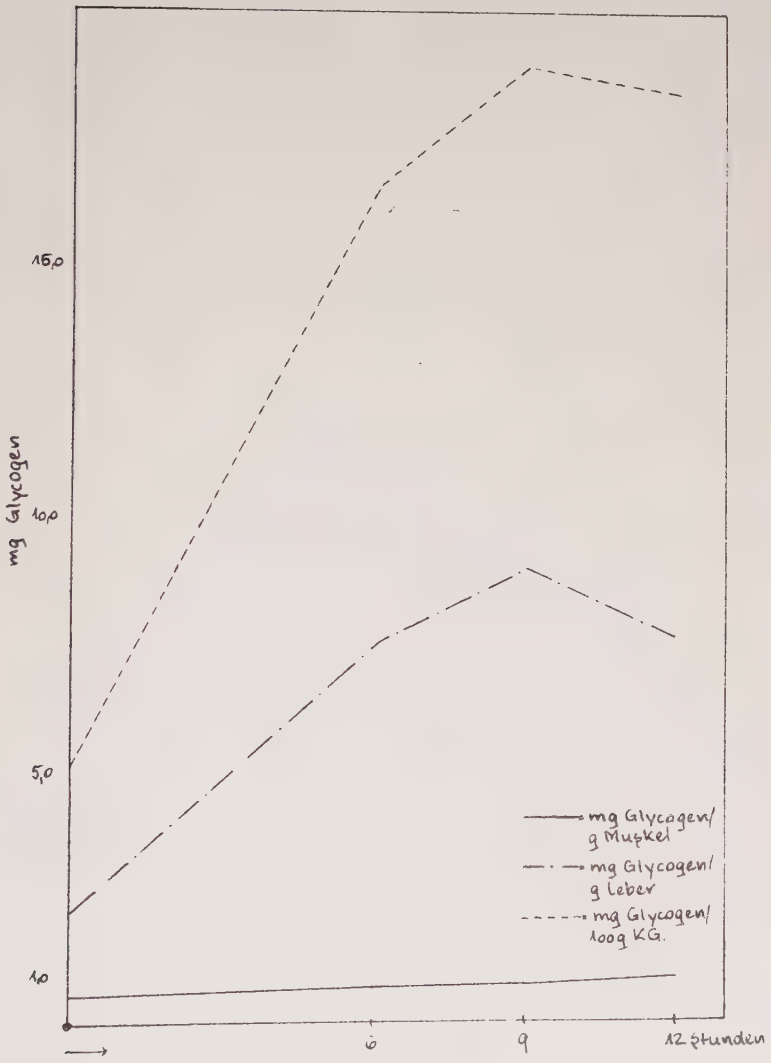


Abb.5 Glycogenzunahme in Leber und Muskulatur von unbehandelten Hühnern nach i.p. Applikation von 0,5 mg d,l – ALANIN / g Körpergewicht



V. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Nach der Applikation von anabolen Steroiden, von denen bekannt ist, daß sie bei Säugetieren zu einer deutlichen Verbesserung der G e w i c h t s e n t w i c k l u n g führen, wurde auch beim Geflügel ein ähnliches Ergebnis erwartet. Im anderen Fall war damit zu rechnen, daß zumindest kein negativer Einfluß auf die Gewichtsentwicklung ausgeübt wird. Die hier mitgeteilten Befunde ergaben jedoch ein zum Teil anderes und differenzierteres Bild.

Die einmalige Injektion von Primobolan-önanthat zeigte sowohl im Vor- als auch im Hauptversuch beim Junggeflügel eine dosis- und altersabhängige Beeinflussung der Wachstumsgeschwindigkeit. Während die einmalige Injektion von 50 mg Primobolan-önanthat bei durchschnittlich 113 g schweren Tieren vom 10. Tage ab eine deutliche, ständig größer werdende Wachstumsregression auslöste, wurde bei gleich schweren Tieren die Applikation von 5 mg nur mit einer geringgradigen Wachstumsverzögerung beantwortet (Abb. 2).

Sind dieselben Mengen an durchschnittlich 219 g schwere Tiere verabreicht worden, trat 5 Tage nach der Injektion von 50 mg Primobolan-önanthat eine Wachstumsverzögerung ein, die zwar deutlich feststellbar, jedoch statistisch nicht zu sichern war (Abb. 3).

Wöchentlich wiederholte Injektionen von 0,5 mg Primobolan-

önanthat zeigten dagegen entsprechend der Darstellung in Abb. 4 keinen deutlichen Einfluß auf die Wachstumsentwicklung.

Ganz anders war das Wachstumsverhalten nach der einmaligen Injektion von Testosteron-önanthat. Hier wurde kein Versuch zur Altersabhängigkeit durchgeführt, sondern nur der dosisabhängige Effekt studiert. 50 mg Testosteron-önanthat führten schon nach 5 Tagen zu einer erheblichen Wachstumsverzögerung, die vom 12. Tage ab statistisch gut gesichert war. Gegenüber der Verabreichung von 50 mg Primobolan-önanthat erfolgte die Wachstumsregression zeitlich früher und intensiver. Die Wirkungsrichtung war zwischen beiden Substanzen qualitativ gleich, jedoch quantitativ unterschiedlich. Erst mehrere Wochen nach der Gabe von Testosteron-önanthat kam es zu einer merklichen Erholung der Wachstumsentwicklung gegenüber den Kontrollen (Abb. 3).

0,5 mg Testosteron-önanthat, 8 Wochen lang in 7-tägigem Abstand injiziert, riefen dagegen bei gleich schweren Tieren, wie sie im eben geschilderten Versuch verwendet wurden, nach 26 Tagen eine gegenüber den Kontrollen gut gesicherte Mehrzunahme hervor (Abb. 4).

Allen Versuchen ist gemeinsam, daß eine einmalige Injektion einer höheren Dosis anaboler Steroide eine Wachstumsdepression zur Folge hat, die sich erst nach längerer Zeit in Abhängigkeit vom Alter der Tiere erholt. Wiederholte Gaben

kleinerer Dosen bewirken jedoch entweder keinen oder einen gegenteiligen, in diesem Falle günstigen Effekt. Dabei wirkt sich beim Junggeflügel Primobolan-önanthat in beiden Richtungen weniger aus als Testosteron-önanthat.

Dieselbe Substanz in verschiedener Dosierung gegeben, übt folglich eine unterschiedliche Wirkung auf die Gewichtsentwicklung aus. Obwohl diese Steroide in kleinen und großen Dosierungen sicherlich den gleichen Angriffspunkt im Stoffwechsel haben, entscheidet neben der Größe der Dosis sowohl das Alter der Tiere als auch die Zeitfolge und die Art der Applikation über das Ausmaß der durch sie bewirkten Veränderungen.

Ein weiterer unerwarteter Befund war, daß Primobolan-önanthat, welches bei Säugetieren im Verhältnis zu Testosteron-önanthat eine geringere androgene Wirkung besitzt, beim Geflügel zu der gleichen K a m m b i l d u n g führt wie Testosteron-önanthat. Es sollen hieraus nicht zu weit gehende Schlüsse gezogen werden, jedoch ist zu diskutieren, ob im Geflügelorganismus eine anders geartete Metabolisierung des Primobolan-önanthat stattfindet. Der verringerte androgene Effekt des Primobolan-önanthats beim Säugetier gegenüber Testosteron-önanthat wird u. a. auf die neu eingeführte Methylgruppe am Kohlenstoffatom 1 des Steroidgerüstes zurückgeführt. Die androgene Wirkung dieser Substanz legt den Gedanken nahe, daß der Geflügelorganismus im Gegensatz zum Säugetier über Enzymsysteme verfügt, die eine Entmethylierung katalysieren kön-

nen. Dieser Befund ist ein weiterer Hinweis dafür, daß am Geflügel erzielte Ergebnisse (Kammtest) nicht kritiklos auf die Verhältnisse von Säugetieren übertragen werden dürfen.

Es war eine der wesentlichsten Aufgaben dieser Studie, die Frage zu beantworten, ob bei Säugetieren angewandte anabole Steroide beim Geflügel einen E i n f l u ß a u f d e n K o h l e n h y d r a t s t o f f w e c h s e l haben. Nach unseren Überlegungen kann der anabole Effekt u. a. dadurch zustande kommen, daß eine Hemmung der Gluconeogenese eintritt. Hierdurch würden Aminosäuren eingespart, die dann der Eiweißsynthese in höherer Konzentration zur Verfügung gestellt werden. In diesem Falle müßte der Energiebedarf des Organismus aus anderen Quellen z. B. aus Fett gedeckt werden. Im Rahmen dieser Arbeit war zu prüfen, ob unsere Hypothese im Prinzip richtig ist. Wenn der Angriffspunkt eines solchen anabolen Steroids tatsächlich in der Reihe der enzymatischen Reaktionen, die von Aminosäuren zu Glycogen führen, zu finden ist, so müßte bei mit anabolen Steroiden behandelten Tieren im Hungerzustand eine verminderte Glycogensynthese mit einer Erhöhung des Eiweißgehaltes einhergehen. Tatsächlich wurde gefunden, daß nach Gabe von Primobolan-önanthat nach 24-stündigem Fasten der Tiere eine signifikante Erniedrigung des Leberglycogengehaltes um 65 % nachweisbar ist. Eine Erhöhung des Eiweißgehaltes konnte nicht festgestellt werden. Im Musculus sartorius ergaben sich für beide Kriterien keine verwertbaren Anhaltspunkte. Diese Ergebnisse liefern ein Indiz zur Beeinflussung der Glycogensynthese durch

Primobolan-önanthat. Eine weitere Aussage erlaubt unsere Versuchsanordnung nicht.

Da somit keine Korrelation zwischen der Abnahme des Glycogengehaltes der Leber und ihrem Eiweißgehalt ermittelt werden konnte, wurde die Frage gestellt, welche Ursache der Veränderung des Leberglycogengehaltes zugrunde liegt. Ist nämlich der verminderte Glycogengehalt bei mit anabolen Steroiden behandelten Hühnern durch eine Blockade der Gluconeogenese zustande gekommen, dann muß auch nach Verabreichung einer glucoplastischen Aminosäure eine verminderte Einbaurate dieser Säure in Glycogen festzustellen sein. Tatsächlich konnte bei den Tieren, die einmalig 50 mg Primobolan-önanthat sowie Testosteron-önanthat erhalten hatten, eine sehr gut gesicherte, verminderte Einbaurate in Glycogen 9 Stunden nach Applikation von d,l-Alanin festgestellt werden. Dieser Zeitpunkt von 9 Stunden wurde vorher in Versuchen an normalen, unbehandelten Tieren gleichen Alters und gleichen Gewichts als Maximum der Glycogen-Erhöhung nach intraperitonealer Injektion der glucoplastischen Aminosäure ermittelt. Tiere, die statt dessen 0,5 mg Primobolan-önanthat 8 Wochen lang in 7-tägigem Abstand appliziert bekamen, zeigten keine statistisch gesicherte Differenz, dagegen war die verminderte Einbaurate von Alanin in Glycogen bei denjenigen Hühnern, die wöchentlich 0,5 mg Testosteron-önanthat erhalten hatten, mit P kleiner als 4 % gesichert. Die hier genannten Anabolica haben demnach eine e i n d e u t i g h e m m e n d e W i r k u n g a u f d i e G l u c o n e o g e n e s e , wo-

bei das Ausmaß von der Dosierung abhängig ist.

Nach Abschluß dieser Teilarbeiten teilten SCHWARZLOSE und TILLIG (28) auf einem Vortrag mit, daß sie in der Leber von mit Primobolan-önanthat behandelten Mäusen ebenfalls einen erniedrigten Glycogengehalt festgestellt haben. Nach ihren Ausführungen soll dieser in einer guten Korrelation zum gleichzeitig erhöhten Eiweißgehalt stehen.

A b s c h l i e ß e n d ist noch zu bemerken, daß die Erniedrigung des Glycogengehaltes in der Leber nur bei solchen Versuchsgruppen festzustellen ist, die in ihrer Gewichtsentwicklung eine Abweichung vom Wachstum der Kontrollgruppe aufweisen. Dabei fällt auf, daß sowohl Versuchsgruppen mit positiver als auch mit negativer Wachstumsentwicklung als gemeinsames Merkmal eine Verminderung des Leberglycogengehaltes nach d,l-Alanin-Gaben zeigen. Bei einer um 8 %, jedoch statistisch zu sichernden Hemmung der Gluconeogenese kam es zu einer gegenüber den Kontrollen gesteigerten Gewichtsentwicklung. Eine 20 %ige Hemmung dieses Reaktionsweges führte zu Wachstumsverzögerungen. Eine geringfügige Hemmung der Gluconeogenese kann demnach vom Organismus toleriert werden und zu verbessertem Wachstum beitragen. Die weitergehende Blockierung führt zum gegenteiligen Effekt. Ist die Hemmung der Gluconeogenese eine wesentliche Ursache der anabolen Wirkung, so müßte die Konzentration der nicht glucoplastischen Aminosäuren in der Nahrung zum limitierenden Faktor für die Gewichtsentwicklung der Tiere werden.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

1. In den vorliegenden Untersuchungen sollte die Wirkung zweier anaboler Steroide auf das Wachstum und den Kohlenhydratstoffwechsel des Junggeflügels ermittelt werden.

2. Primobolan-önanthat und Testosteron-önanthat zeigten auf den Wachstumsverlauf einen vom Alter der Tiere, der Dosis und der Zeitfolge der Applikation abhängigen Effekt.

3. Nach einmaliger Injektion von 50 mg Primobolan-önanthat bzw. Testosteron-önanthat war eine wochenlang anhaltende Verminderung der Gewichtszunahme gegenüber den Kontrolltieren festzustellen. Dabei war die Wirkung von Testosteron-önanthat größer als die von Primobolan-önanthat. Wöchentlich wiederholte Injektionen von 0,5 mg Primobolan-önanthat ergaben keinen Effekt, nach Verwendung von Testosteron-önanthat unter denselben Bedingungen war jedoch eine Steigerung der Wachstumsgeschwindigkeit gegenüber den Kontrollen festzustellen.

4. Nach 24-stündigem Fasten zeigten die Tiere, die 50 mg Primobolan-önanthat erhalten hatten, eine statistisch sehr gut gesicherte Verminderung des Glycogengehaltes in der Leber. Sowohl der Eiweißgehalt der Leber, als auch der Eiweißgehalt des Musculus sartorius waren bei dieser Versuchsanordnung nicht verändert. Nach 48-

stündigem Fasten ergab sich ein ähnliches Bild.

5. Die sich hieraus ergebende Wahrscheinlichkeit, daß der obige Effekt auf einer Hemmung der Gluconeogenese beruht, wurde in weiteren Versuchen überprüft. Die verminderte Einbaurate der glucoplastischen Aminosäure d,l-Alanin in das Leberglycogen der mit anabolen Steroiden behandelten Tiere zeigte eine signifikante, in ihrem Ausmaß jedoch von der Dosis der Steroide abhängige Hemmung der Gluconeogenese.

6. Die vorliegenden Versuche liefern klare Indizien, einen Angriffspunkt anaboler Steroide in der Gluconeogenese zu suchen.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

1. BASSETT, S. H., KEUTMANN, E. H. and C. D. KOCHAKIAN: Macy Conf. Metabol. Aspects Convalescence, 3, 180 (1943) (Zitiert nach K. JUNKMANN aus "Stoffwechselwirkungen der Steroidhormone"- Zweites Symposion der Dtsch. Ges. f. Endocrinol., März 1954)

2. COLOWICK, S. P., CORI, G. T. and M. W. SLEIN: The Effect of Adrenal Cortex and Anterior Pituitary Extracts and Insulin on the Hexocinase Reaction. J. of Biol. Chem., 168, 583 (1947)

3. GOOD, C. A., KRAMER, H. and M. SOMOGYI: The Determination of Glycogen. J. of Biol. Chem., 100, 485 (1933)

4. HIATT, H. H., GOLDSTEIN, M., LAREAU, J. and B. L. HORECKER: The Pathway of Hexose Synthesis from Pyruvate in Muscle. J. of Biol. Chem., 231, 303 (1958)

5. INGLE, D. J., SHEPPARD, R., EVANS, J. S. and M. H. KUIZENGA: A Comparison of Adrenal Steroid Diabetes and Pancreatic Diabetes in the Rat. Endocrinol., 37, 341 (1945)

6. INGLE, D. J.: The Production of Experimental Glucosuria in the Rat. Recent Progr. in Hormone Res., 2, 229 (1948)

7. JAFFE, P.: The Effect of Feeding a Steroid Hormone (Methandrostenolone) to Chicks. Poultry Sci., 40, 1183 (1961)

8. JÖCHLE, W. und H. LANGECKER Biologische Wirkungen des 1-Methyl-Δ^1-androsten-17β-ol-3-on-17-acetats und 17-önanthats (Methenolon-acetat und Methenolon-önanthat). Arzneimittelforschung, 12, 218 (1962)

9. JUNKMANN, K. und G. SUCHOWSKY: Untersuchung anabol wirksamer Steroide. Arzneimittelforschung, 12, 214 (1962)

10. KOCHAKIAN, C. D.: Effect of Male Hormone and Protein Metabolism of Castrate Dogs. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., 32, 1064 (1935)

11. KOCHAKIAN, C. D.; in SOSKIN: Progr. in Clin. Endocrinol., 429 (1940) (Zitiert nach K. JUNKMANN und G. SUCHOWSKY, Arzneimittelforschung, 12, 214 1962)

12. KOCHAKIAN, C. D.: Macy Conf. Metabol. Aspects Convalescence, 7, 97 (1944) (Zitiert nach K. JUNKMANN aus "Stoffwechselwirkungen der Steroidhormone"- Zweites Symposion der Dtsch. Ges. f. Endocrinol., März 1954)

13. KOCHAKIAN, C. D.: The Protein Anabolic Effects of Steroid Hormones. Vitam. and Hormon., 4, 253 (1946)

14. KOCHAKIAN, C. D. and C. E. STETTNER: Effect of Testosterone Propionate and Growth Hormone on the Weights and Composition of the Body and Organs of the Mouse. Amer. J. Physiol., 155, 255 (1948)

15. KOCHAKIAN, C. D., ROBERTSON, E. and M. N. BARTLETT: Sites and Nature of Protein Anabolism Stimulated by Testosterone Propionate in the Rat. Amer. J. Physiol., 163, 322 (1950)

16. KOCHAKIAN, C. D.: Wirkung der Androgene auf den Stoffwechsel. Schweiz. Med. Wschr., 81, 985 (1951)

17. KOCHAKIAN, C. D. and J. A. WEBSTER: Effect of Testosterone Propionate on the Appetite, Body Weight and Composition of the normal Rat. Endocrinol., 63, 737 (1958)

18. KORNER, A. and F. G. YOUNG: The Influence of Methylandrostenediol on the Body Weight and Carcass Composition of the Rat. J. Endocrinol., 13, 78 (1955)

19. LABHARDT, A. und A. SCHÜPBACH: Osteoporosebehandlung mit Sexualhormonen. Schweiz. Med. Wschr., 81, 992 (1951)

20. LEUTHARDT, F.: Lehrbuch der Physiologischen Chemie, 318, (1959)

21. LONG, C. N. H.: Influence on the Adrenal Cortex on Carbohydrate Metabolism. Ciba Found. Coll. on Endocrinol., 6, 136 (1953)

22. LUKENS, F. D. W.: Hormonal Influences in the Synthesis of Fat from Carbohydrate. Ciba Found. Coll. on Endocrinol., 6, 55 (1953)

23. MAASSEN, A. P.: Adrenals and Bone Growth. Acta Endocrinol.(Copenhagen), 9,135 (1952

24. von MÜLLER-SETTELE,A.: Beitrag zu den parameterfreien Testmethoden in der Biostatistik. Ztschr. f. Tierphysiol., Tierernährg. u. Futtermittelkde., 12/13, 163 (1957/58)

25. PERLMUTTER, M. and R. O. GREEP: The Uptake of Glucose and the Synthesis of Glycogen by the Isolated Diaphragm of Normal and Pituitectomiced Rats. J. of Biol. Chem., 174, 915 (1948)

26. SANDIFORD, I., KNOWLTON, K. and A. T. KENYOU: Basal Heat Production in Hypogonadism in Men and its Increase by Protracted Treatment with Testosterone Propionate. J. Clin. Endocrinol., 1, 931 (1941)

27. SCHNEEBERGER, H.und A. SCHÜRCH: Über die Wirkung der Verfütterung eines synthetischen Androgens "Dianabol" an Mastküken. Ztschr. f. Tierphysiol., Tierernährg. u. Futtermittelkde., 16, 67 (1961)

28. SCHWARZLOSE, W. und K. TILLIG: Zur Wirkungsweise des 1-Methyl-Δ^1-androsten-17β-ol-3-on (Primobolan). Vortrag auf der 27. Tagung der Deutschen Pharmakologischen Gesellschaft - Wien, September 1962

29. SEIFTER, S., SEYMOUR, D., NOVIC, B. and E. MUNTWYLER: The Estimation of Glycogen with the Anthrone Reagent. Arch. Biochem., 25, 191 (1950)

30. SMITH, R. H. and F. G. YOUNG: The Influence of Insulin and Anterior Pituitary Factors on the Hexocinase Activity of Animal Tissue Extracts. Biochem. J., 44, 42 (1949)

31. STADIE, W. C. and N. HAUGAARD: The Hexocinase Reaction in Tissue Extracts from Normal and Diabetic Rats. J. of Biol. Chem., 177, 311 (1949)

32. van der VIES, J.: Two Methods for the Determination of Glycogen in Liver. Biochem. J., 57, 410 (1954)

33. WILHELMI, A. E.: The Role of the Anterior Pituitary in the Synthesis of Fat from Carbohydrate. Ciba Found. Coll. on Endocrinol., 6, 70 (1953)

Herrn Professor Dr. Kurt B r o n s c h möchte ich für die freundliche Überlassung des Themas, sowie die großzügige Unterstützung bei der Anfertigung der Arbeit herzlich danken.

Herrn Dr. Tibor D i a m a n t s t e i n gilt mein besonderer Dank für sein Entgegenkommen, den jederzeit gewährten Rat und die Hilfe bei der Durchführung der Versuche.

Ebenso bin ich Fräulein Dörthe E c k h a r d t für ihre Mithilfe bei einigen Analysen dankbar.

LEBENSLAUF

Am 22. Dezember 1934 wurde ich als Tochter des Tierarztes Dr. Otto Hofferber und seiner Ehefrau Margot, geb. Lahmeyer in Heiligenstadt im Eichsfeld geboren. Die Volksschule besuchte ich 1941 in Heiligenstadt und von 1942 - 1945 in Prag, die Grundschule von 1945 - 1949, sowie anschließend die Staatliche Oberschule von 1949 - 1953 in Heiligenstadt. Im Juni 1953 legte ich dort die Reifeprüfung ab.

Im September 1953 begann ich mit dem Studium an der Medizinischen Fakultät der Humboldt-Universität in Berlin. Vom Februar 1955 an studierte ich an der gleichen Universität Veterinärmedizin und bestand im September 1956 das Physikum. Im Wintersemester 1957/58 setzte ich mein Studium an der Freien Universität Berlin fort und schloß im April 1960 mit dem Staatsexamen ab. Die Approbation wurde mir im November 1960 erteilt. Seit September 1961 bin ich wissenschaftliche Assistentin am Institut für Tierzucht und Tierernährung der Freien Universität Berlin.